

Korrelation zwischen Folsäure und pro-inflammatorischen Biomarkern in Patienten mit kolorektalem Karzinom

Mit jährlich mehr als 60.000 Neuerkrankten ist das kolorektale Karzinom (Darmkrebs) die zweithäufigste Krebserkrankung unter Frauen und die dritthäufigste unter Männern in Deutschland.¹

Eine wichtige Rolle in der Darmkrebsentstehung spielen genetische Faktoren, wie die familiäre Häufung, aber auch Gesundheitsverhalten, wie z.B. Bewegungsmangel oder Übergewicht tragen durch entzündliche Prozesse zur Krebsentstehung bei. Studien haben gezeigt, dass entzündliche Prozesse, insbesondere ein erhöhter Blutspiegel von CRP (C-reaktives Protein, ein Entzündungsmarker), mit einem 2,9-fach gesteigerten Darmkrebsrisiko verbunden sind.² Weitere Studien zeigten, dass die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika (das sind Entzündungshemmer, wie Aspirin) das Darmkrebsrisiko signifikant senken kann.^{3,4}

An diesen und weiteren Einflussfaktoren forscht seit über neun Jahren die internationale Kohortenstudie **ColoCare** unter der Leitung von Prof. Dr. Cornelia Ulrich, um zur Primär- und Tertiärprävention des kolorektalen Karzinoms beizutragen.

Sieben Zentren, eins in Deutschland (Heidelberg) und sechs in den Vereinigten Staaten von Amerika (Salt Lake City, Seattle, Tampa, St. Louis, Los Angeles und Memphis), nehmen an der Studie teil. Patienten mit einer neu diagnostizierten Darmkrebserkrankung werden regelmäßig im Intervall zu Einflussfaktoren untersucht und befragt. Insgesamt sollen die Daten von 5000 Patienten in der Studie gesammelt und ausgewertet werden. Zum heutigen Zeitpunkt wurden mehr als 2000 Patienten rekrutiert.

Der primäre Endpunkt der Colocare Studie ist die Analyse des Einflusses verschiedener Lebensstilfaktoren auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Lebensqualität der Patienten. Erstens kann dadurch die **Prävention des Darmkrebses** optimiert und die Therapie der einzelnen Patienten personalisiert werden.

Zweitens können die Ergebnisse zu **evidenzbasierten Leitlinien** für Ärzte und Patienten beitragen. Diese umfassen Empfehlungen zur Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel, zur körperlichen Aktivität und der Gabe von Aspirin und Hormonen.

Drittens wird durch die neuen Erkenntnisse zur Tertiärprävention möglich sein, eine sinnvolle **Patientenschulung** zur Verstärkung der Selbstwirksamkeit in Bezug auf die Lebensqualität und Prognose zu entwerfen.

Im Rahmen der ColoCare Studie absolviere ich seit Mai 2018 einen einjährigen Forschungsaufenthalt in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Cornelia Ulrich am **Huntsman Cancer Institute** (HCI) in Salt Lake City absolvieren. In meinem Forschungsprojekt werde ich (a) die **Korrelation zwischen Folsäure und pro-inflammatorischen Biomarkern**, (b) den Einfluss von Folsäure oder Folsäuremetaboliten auf die

¹ Peter Kaatsch, Claudia Spix, Alexander Katalinic, Stefan Hentschel, Nadia Baras, Benjamin Barnes, Joachim Bertz, Stefan Dahm, Jörg Haberland, Klaus Kraywinkel, Antje Laudi, Ute Wolf, *Krebs in Deutschland 2013/2014*, Hrsg.: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 11. Ausgabe, 2017

² Gunther MJ et al, *A Prospective Study of Serum C-Reactive Protein and Colorectal Cancer Risk in Men*, Cancer Research, 2006

³ Ulrich CM et al, *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils and pharmacogenetics*, Nature Reviews Cancer, 2006

⁴ Elena Piazuelo, Angel Lanas, *NSAIDs and gastrointestinal cancer*, Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 2015

Karzinogenese und auf die Prognose und (c) die Wirkung einer Nahrungsergänzung mit Folsäure als Prävention untersuchen.

Diese Zusammenhänge wurden noch nicht ausreichend geklärt. Studien, die sich bis heutigen Zeitpunkt mit diesem Thema in Bezug auf das kolorektale Karzinom beschäftigten, zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Einerseits ergaben diese eine negative Assoziation zwischen PLP (aktivierter Form von Vitamin B6) und CRP⁵, sowie eine Förderung der Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen durch Folsäuremangel.⁶ Andererseits konnte man keinen Einfluss der Einnahme von Vitamin B12 oder Folsäure auf Entzündungsmarker nachweisen.⁷ Der aktuelle Wissensstand reicht nicht aus, um diese Mechanismen vollständig zu erklären.

Die ColoCare Studie zeichnet sich im Gegensatz zu anderen Studien durch ihre einzigartigen hochstandardisierten Verfahren aus. Zu regelmäßigen Zeitpunkten (präoperativ und am 3., 6., 12. und 24. Monat nach Krebsdiagnose) erfolgen die Abnahme von Blut und anderen Patientenbioproben (Urin, Stuhl, Tumor-, Fett- und Normalgewebe) und die Patientenbefragung durch standardisierte Fragebögen.

Für dieses Projekt werde ich in den abgenommenen Patientenproben ein umfassendes Panel an pro-inflammatorischen Biomarkern (CRP, Serum amyloid A, IL-6, TNF- α) mithilfe des präzisen MSD Multiplex Assay (SECTOR 2400A von Meso Scale Discovery) im Labor von Prof. Dr. Ulrich bestimmen. Die Folsäure und Folsäuremetaboliten (Vitamin B12, Homocystein und Pyridoxalphosphat) werden in den Proben der teilnehmenden Kohorte mittels einer Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung gemessen. Dies geschieht in den BEVITAL Laboren in Norwegen. Beeinflussende individuelle Patienteninformationen, wie Lebensstil, Diät und Nahrungsergänzung werde ich durch standardisierte Fragebögen erfassen.

Die extrem hohe Relevanz für betroffene Patienten hat mich überzeugt, Teil dieses Projektes zu werden. Die Therapie des kolorektalen Karzinoms besteht nach heutigem Kenntnisstand nur aus einer operativen Entfernung gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie. Diese ist allerdings für die Patienten nicht ausreichend. Die Betroffenen müssen in der Lage sein, durch ihre eigene Mitarbeit den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen zu können. Mit den Ergebnissen der Colocare Studie wird den Patienten dies auf Basis evidenzbasierter Empfehlungen ermöglicht.

⁵ Abbenhardt Clare, Miller Joshua, Song Xiaoling et al, *Biomarkers of One-Carbon Metabolism Are Associated with Biomarkers of Inflammation in Women*, The Journal of Nutrition, 2014

⁶ Kolb Andreas, Petrie Linda, *Folate deficiency enhances the inflammatory response of macrophages*, Molecular Immunology, 2013

⁷ Van Dijk Susanne, Enneman Anke, Swart Karin et al, *Effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on biomarkers of endothelial function and inflammation among elderly individuals with hyperhomocysteinemia*, Vascular Medicine, 2016